

## PCT COOPERATION TREATY

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents  
United States Patent and Trademark  
Office  
Box PCT  
Washington, D.C.20231  
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

in its capacity as elected Office

<b>Date of mailing (day/month/year)</b> 16 February 2000 (16.02.00)	
<b>International application No.</b> PCT/JP99/03837	<b>Applicant's or agent's file reference</b> 661385
<b>International filing date (day/month/year)</b> 16 July 1999 (16.07.99)	<b>Priority date (day/month/year)</b> 16 July 1998 (16.07.98)
<b>Applicant</b> AZUMA, Ichiro et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:  
24 January 2000 (24.01.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:  
\_\_\_\_\_

2. The election ☒ was  
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

R. Forax

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Translation

Applicant's or agent's file reference 661385	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP99/03837	International filing date (day/month/year) 16 July 1999 (16.07.99)	Priority date (day/month/year) 16 July 1998 (16.07.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 35/74, 39/04, 9/07, 47/16, 47/18		
Applicant AZUMA, Ichiro		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>3</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of <u>3</u> sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 24 January 2000 (24.01.00)	Date of completion of this report 21 April 2000 (21.04.2000)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/03837

## I. Basis of the report

### 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:  
 pages 1-27, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the claims:  
 pages 2,3,7,8,13,16-20, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages 1,5,6,10,11,14,15,21-25, filed with the letter of 17 April 2000 (17.04.2000)
- ☒ the drawings:  
 pages 1-16, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

### 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item. These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

### 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

### 4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☒ the claims, Nos. 4,9,12
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

### 5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/03837

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

### 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-3,5-8,10,11,13-25	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-3,5-8,10,11,13-25	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-3,5-8,10,11,13-25	YES
	Claims		NO

### 2. Citations and explanations

#### Document:

WO, 96/14871, A1 (Cortecs Ltd.), 23 May, 1996 (23.05.96); & EP, 792165, A1 & JP, 10-508834, A

#### Explanation:

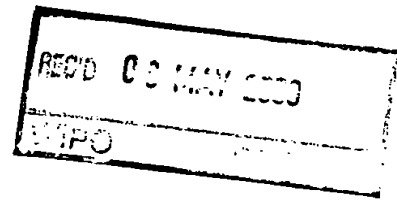
Concerning claims 1-3, 5-8, 10

An amendment has been made such that the 'stabilizers' disclosed in claims 1 and 6 at the time of filing of the original application are now specified as 'containing an amino acid or urea'. The fact that the freeze-dried preparations disclosed in these claims are stabilized through the use of 'an amino acid or urea', the effects of which are indicated specifically in the description, is neither disclosed in any of the documents cited in the ISR nor considered to be obvious on account of said documents.

Concerning claims 11, 13-25

An amendment has been made such that the 'bacterial somatic constituent' disclosed in claim 11 at the time of filing of the original application is now specified as being 'BCG-CWS or *Nocardia-Ruburaa*(phonetically spelled) CWS'. The use of these specific CWSs is not disclosed in the above-mentioned document cited in the ISR. Furthermore, the effect with oil-in-water type emulsion preparations that make use of such a specific somatic constituent whereby 'the agglutination reaction using lectin shows up negative', which is indicated specifically in the description of the present application, is neither disclosed in any of the documents cited in the ISR nor considered to be obvious on account of said documents.

It is thus considered that the subject matter of claims 11 and 13-25 is neither disclosed in any of the documents cited in the ISR nor obvious on account of said documents.



## P C T

## 国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)  
〔PCT36条及びPCT規則70〕

出願人又は代理人 の書類記号 661385	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP99/03837	国際出願日 (日.月.年) 16.07.99	優先日 (日.月.年) 16.07.98
国際特許分類(IPC) Int. Cl <sup>7</sup> A61K35/74, 39/04, 9/07, 47/16, 47/18		
出願人(氏名又は名称) 東 市郎		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条(PCT36条)の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 3 ページからなる。  <input checked="" type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。 (PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照) この附属書類は、全部で 3 ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。  I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎 II <input type="checkbox"/> 優先権 III <input type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 IV <input type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如 V <input checked="" type="checkbox"/> PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 VI <input type="checkbox"/> ある種の引用文献 VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備 VIII <input type="checkbox"/> 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 24.01.00	国際予備審査報告を作成した日 21.04.00	
名称及びあて先 日本国特許庁(IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 田村 聖子 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4C 9051

## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に  
応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
PCT規則70.16, 70.17)

☐ 出願時の国際出願書類

☒ 明細書 第 1-27 ページ、 出願時に提出されたもの  
明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

☒ 請求の範囲 第 2, 3, 7, 8, 13, 16-20 項、 出願時に提出されたもの  
請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの  
請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
請求の範囲 第 1, 5, 6, 10, 11, 14, 15, 21-25 項、 17.04.00 付の書簡と共に提出されたもの

☒ 図面 第 1-16 ページ/図、 出願時に提出されたもの  
図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☒ 請求の範囲 第 4, 9, 12 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならない、本報告に添付する。)

## V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

## 1. 見解

新規性(N)	請求の範囲	1-3, 5-8, 10, 11, 13-25	有
	請求の範囲		無
進歩性(IS)	請求の範囲	1-3, 5-8, 10, 11, 13-25	有
	請求の範囲		無
産業上の利用可能性(IA)	請求の範囲	1-3, 5-8, 10, 11, 13-25	有
	請求の範囲		無

## 2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

## 文献

WO, 96/14871, A1 (CORTECS LTD.) 23. 5月. 1996 (23. 05. 96)  
& EP, 792165, A1 & JP, 10-508834, A

## 説明

## 請求の範囲1~3、5~8、10について

出願当初の請求の範囲1及び6に記載の「安定化剤」が、「アミノ酸またはウレアを含む」ものに、特定される補正がなされた。明細書においても具体的にその効果が示されている、これらの請求の範囲に記載された凍結乾燥製剤において「アミノ酸又はウレア」を用いることにより安定化されることについては、国際調査報告にあげられたいずれの文献に記載されておらず、また、これらの文献から自明なものでもない。

## 請求の範囲11、13~25について

出願当初の請求の範囲11に記載の「細菌の菌体成分」は、「BCG-CWSあるいはノカルディア・ルブラーCWS」に特定される補正がされた。国際調査報告にあげられた上記文献には、当該特定のCWSを使用することは記載されておらず、かつ、本願の明細書においても具体的に示されている、当該特定の菌体成分を用いた水中油型エマルジョン製剤において「レクチンを用いた凝集反応が陰性を示す」という効果は、国際調査報告にあげられたいずれの文献に記載されておらず、また、これらの文献から自明なものでもないと認められる。

したがって、これらの請求の範囲に記載された発明は、国際調査報告にあげられたいずれの文献にも記載されておらず、また、これらの文献から自明なものでもない。

### 請 求 の 範 囲

1. (補正後) 細菌の菌体成分、油状物質、界面活性剤及び安定化剤にアミノ酸またはウレアを含み、以下の特徴を有する水中油型エマルジョンを凍結乾燥処理して得られる安定化凍結乾燥製剤：
  - (a)油滴中に、細菌の菌体成分を含み
  - (b)単一ピーク型の粒子径分布で油滴が水溶液中に分散し、
  - (c)凍結乾燥前後における水溶液中の油滴の粒子径分布及び、濁度の変化が大きくない。
2. 水溶液の濁度の変化が凍結乾燥前の濁度の50%以下である請求項1記載の安定化凍結乾燥製剤。
3. 細菌の菌体成分がBCG-CWSであり、油状物質がスクワランである請求項1または2に記載の安定化凍結乾燥製剤。
4. (削除)
5. (補正後) アミノ酸がグリシンである請求項1から3のいずれかに記載の安定化凍結乾燥製剤。
6. (補正後) 細菌の菌体成分、油状物質、界面活性剤及び安定化剤にアミノ酸またはウレアを含み、以下の特徴を有する水中油型エマルジョンを凍結乾燥処理することからなる安定化凍結乾燥製剤の製造法：
  - (a)油滴中に、細菌の菌体成分を含み
  - (b)単一ピーク型の粒子径分布で油滴が水溶液中に分散し、
  - (c)凍結乾燥前後における水溶液中の油滴の粒子径分布及び、濁度の変化が大きくない。
7. 水溶液の濁度の変化が凍結乾燥前の濁度の50%以下である請求項5記載の安定化凍結乾燥製剤の製造法。
8. 細菌の菌体成分がBCG-CWSであり、油状物質がスクワランである請求項6または7記載の安定化凍結乾燥製剤の製造法。
9. (削除)



10 (補正後) アミノ酸がグリシンである請求項6から8のいずれかに記載の安定化凍結乾燥製剤の製造法。

11. (補正後) 以下の工程を包含することを特徴とする、BCG-CWSあるいはノカルディア・ルブラーCWSから選ばれる細菌の菌体成分が、油状物質で被覆され、レクチンを用いた凝集反応が陰性を示す水中油型エマルション製剤の製造法：

(a) BCG-CWSあるいはノカルディア・ルブラーCWSから選ばれる細菌の菌体成分、油状物質、分散補助溶媒の混合液を攪拌して細菌の菌体成分を分散し、

(b) 分散補助溶媒を留去することにより、細菌の菌体成分が均一に分散されてなる油状物質または、細菌の菌体成分を油状物質で被覆した油滴を形成後、

(c) 界面活性剤を含む水溶液を加えて乳化させる。

12. (削除)

13. 細菌の菌体成分がBCG-CWSであり、油状物質がスクワランである請求項11記載の水中油型エマルション製剤の製造法。

14. (補正後) 分散補助溶媒がエタノールまたはトルエンである請求項11または13に記載の水中油型エマルション製剤の製造法

15. (補正後) 油滴が約100  $\mu$ m以下の粒子径となるように分散されている、請求項11、13または14のいずれかに記載の水中油型エマルションの製造法。

16. 以下の工程を包含することを特徴とする、水中油型エマルション製剤の製造法：

(a) 細菌の菌体成分、油状物質、および分散補助溶媒の混合液を攪拌して細菌の菌体成分を分散し、

(b) 分散補助溶媒を留去後、

(c) 界面活性剤を含む水溶液を加えて次の2段階乳化を行う

i) 低濃度の界面活性剤を含む水溶液を加えて緩やかに攪拌し粗乳化を行う、

ii) 適宜、所望の粒度分布を得るために、溶液の界面活性剤濃度を調整し強攪拌して本乳化を行う。

17. 2段階乳化において、粗乳化に使用される低濃度の界面活性剤水溶液の界面活性剤の含量が油状物質の10%以下であることを特徴とする、請求項16記載の乳化製剤の製造法。

18. 界面活性剤がポリソルベート80 (Tween80) である、請求項16または17記載の乳化製剤の製造法。

19. 細菌の菌体成分がBCG-CWSまたはノカルジア・ルプラーのCWSである、請求項16から18のいずれかに記載の乳化製剤の製造法。

20. 細菌の菌体成分がBCG-CWSであり、油状物質がスクワランである、請求項16から19のいずれかに記載の乳化製剤の製造法。

21. (追加) BCG-CWSまたはノカルジア・ルプラーCWSから選ばれる細菌の菌体成分が油状物質で被覆され、レクチンを用いた凝集反応が陰性を示す、以下の工程により製造される水中油型エマルション：

(a) BCG-CWSまたはノカルジア・ルプラーCWSから選ばれる細菌の菌体成分、油状物質、および分散補助溶媒の混合液を攪拌して細菌の菌体成分を分散し、

(b) 分散補助溶媒を留去することにより、細菌の菌体成分が均一に分散されてなる油状物質または、細菌の菌体成分を油状物質で被覆した油滴を形成後、

(c) 界面活性剤を含む水溶液を加えて乳化させる。

22. (追加) 分散補助溶媒がエタノールまたはトルエンである請求項21記載の水中油型エマルション

23. (追加) 細菌の菌体成分がBCG-CWSであり、油状物質がスクワランである請求項21または22に記載の水中油型エマルション。

24. (追加) BCG-CWSまたはノカルジア・ルプラーCWSから選ばれる粒子径が約100  $\mu\text{m}$ 以下の細菌の菌体成分が均一に分散されてなる油状物質または、油滴。

25. (追加) 油滴が約25  $\mu\text{m}$ 以下の粒子径である請求項24に記載の油滴。



## 国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)  
[PCT18条、PCT規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 661385	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/J P 99/03837	国際出願日 (日.月.年) 16.07.99	優先日 (日.月.年) 16.07.98
出願人(氏名又は名称) 東 市良氏		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。  
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 3 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

## 1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。  
☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。  
☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、  
第 \_\_\_\_\_ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。 ☒ なし  
☐ 出願人は図を示さなかった。  
☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>°</sup> A61K35/74, 39/04, 9/07, 47/16, 47/18

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>°</sup> A61K35/74, 39/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	JP, 54-28813; A (山村 雄一) 3. 3月. 1979 (03. 03. 79) & GB, 2002229, A & DE, 2834893, A	1-3, 6-8 4, 5, 9-20
X Y A	WO, 96/14871, A1 (CORTECS LTD.) 2 3. 5月. 1996 (23. 05. 96) & EP, 792165, A1 & JP, 10-508834, A	11, 15 12, 13 13-20
Y	JP, 60-1133, A (リビ イムノチエム リサーチ, イン コーポレイテッド) 7. 1月. 1985 (07. 01. 85)	12, 13

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07. 10. 99

国際調査報告の発送日

26.10.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

田村 聖子

4 C 9051

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	& DE, 3323093, A & GB, 2122896, A & FR, 2536280, A  US, 4436728, A (RIBI IMMUNOCHEM R ES) 13. 3月. 1984 (13. 03. 84) & JP, 58-222025, A & FR, 2527443, A & GB, 2122083, A & DE, 3318567, A	12, 13
A	JP, 60-120817, A (リビ イミュノケム リサーチ, インコーポレイテッド) 28. 6月. 1985 (28. 06. 8 5) & GB, 2149301, A & DE, 343476 6, A & US, 4663306, A	1-20

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<b>(51) 国際特許分類</b> A61K 35/74, 39/04, 9/07, 47/16, 47/18	<b>A1</b>	<b>(11) 国際公開番号</b> WO00/03724  <b>(43) 国際公開日</b> 2000年1月27日(27.01.00)
<b>(21) 国際出願番号</b> PCT/JP99/03837  <b>(22) 国際出願日</b> 1999年7月16日(16.07.99)  <b>(30) 優先権データ</b> 特願平10/202366_ 1998年7月16日(16.07.98) JP 特願平10/236148 1998年8月21日(21.08.98) JP 特願平10/236163 1998年8月21日(21.08.98) JP 特願平10/236164 1998年8月21日(21.08.98) JP  <b>(71) 出願人 ; および</b> <b>(72) 発明者</b> 東 市郎(AZUMA, Ichiro)[JP/JP] 〒005-0012 北海道札幌市南区真駒内上町5丁目3番2号 Hokkaido, (JP) <b>(73) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</b> 林 昭(HAYASHI, Akira)[JP/JP] 〒565-0862 大阪府吹田市津雲台3丁目9番5号 Osaka, (JP) 住友製薬株式会社(SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY, LIMITED)[JP/JP] 〒541-8510 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号 Osaka, (JP)	<b>(72) 発明者 ; および</b> <b>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ)</b> 濱松典郎(HAMAMATSU, Norio)[JP/JP] 〒666-0003 兵庫県川西市丸の内町9-17-203 Hyogo, (JP) 藤永稔夫(FUJINAGA, Toshio)[JP/JP] 〒567-0021 大阪府茨木市三島丘1丁目7-5 Osaka, (JP) <b>(74) 代理人</b> 青山 葆, 外(AOYAMA, Tamotsu et al.) 〒540-0001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka, (JP)  <b>(81) 指定国</b> CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)  添付公開書類 国際調査報告書	
<b>(54) Title: PREPARATIONS FOR IMMUNOTHERAPY FOR CANCER HAVING BACTERIAL SOMATIC CONSTITUENT AS THE ACTIVE INGREDIENT</b>  <b>(54) 発明の名称</b> 細菌の菌体成分を有効成分とする癌免疫療法用製剤  <b>(57) Abstract</b> Oil-in-water type emulsion preparations usable as remedies in immunotherapy for cancer which have as the active ingredient a bacterial somatic constituent having an immunopotentiating effect and fundamentally containing oily substances, surfactants and stabilizers; and a process for producing the same.		

Replaced by  
Set. 3/4

# CLAIMS

1. A stable lyophilized formulation obtainable by lyophilization of an oil-in-water emulsion comprising a bacterial component, an oil, a surfactant, and a stabilizer, which emulsion is characterized in that:

- (a) the bacterial component is encapsulated in an oil droplet;
- (b) the oil droplets are dispersed with a single peak of particle diameter distribution in the aqueous solution; and
- (c) the particle diameter distribution of the oil droplets and turbidity in the aqueous solution are not largely changed before and after lyophilization.

2. The stable lyophilized formulation of claim 1, which is formed into an aqueous solution, of which the turbidity is changed by 50% or less compared to that of an aqueous solution before lyophilization.

3. The stable lyophilized formulation of claim 1 or 2, wherein the bacterial component is a BCG-CWS, and the oil is squalane.

4. The stable lyophilized formulation of any one of claims 1 to 3, wherein the stabilizer is an amino acid or urea.

5. The stable lyophilized formulation of any one of claims 1 to 3, wherein the stabilizer is glycine.

6. A process for preparation of a stable lyophilized formulation, which comprises lyophilizing an oil-in-water emulsion comprising a bacterial component, an oil, a surfactant, and a stabilizer, which emulsion is characterized in that:

- (a) the bacterial component is encapsulated in an oil droplet;
- (b) the oil droplets are dispersed with a single peak of particle

diameter distribution in the aqueous solution; and

(c) the particle diameter distribution of the oil droplets and turbidity in the aqueous solution are not largely changed before and after lyophilization.

5           7. The process for preparation of a stable lyophilized formulation of claim 6, which formulation is formed into an aqueous solution, of which the turbidity is changed by 50% or less compared to that of an aqueous solution before lyophilization.

10           8. The process for preparation of a stable lyophilized formulation of claim 6 or 7, wherein the bacterial component is a BCG-CWS, and the oil is squalane.

          9. The process for preparation of a stable lyophilized formulation of any one of claims 6 to 8, wherein the stabilizer is an amino acid or urea.

15           10. The process for preparation of a stable lyophilized formulation of any one of claims 6 to 8, wherein the stabilizer is glycine.

20           11. A process for preparation of an oil-in-water emulsion wherein the emulsion is negative for agglutination reaction with lectin, and a bacterial component is encapsulated in an oil, which comprises the following steps:

          (a) stirring a mixture of a bacterial component, an oil, and a dispersion-aiding solvent to disperse the bacterial component in the mixture;

25           (b) evaporating off the dispersion-aiding solvent to form an oil droplet wherein the bacterial component is encapsulated in the oil; and



then,

(c) adding an aqueous solution containing a surfactant thereto, and emulsifying the mixture.

5        12. The process for preparation of an oil-in-water emulsion of claim 11, wherein the bacterial component is a BCG-CWS or a CWS of *Nocardia rubra*.

13. The process for preparation of an oil-in-water emulsion of claim 11, wherein the bacterial component is a BCG-CWS, and the oil is squalane.

10        14. The process for preparation of an oil-in-water emulsion of any one of claims 11 to 13, wherein the dispersion-aiding solvent is ethanol or toluene.

15        15. The process for preparation of an oil-in-water emulsion of any one of claims 11 to 14, wherein the oil droplet is dispersed in a manner that the diameter of the particle is about 100  $\mu\text{m}$  or less.

16. A process for preparation of an oil-in-water emulsion, which comprises the following steps:

20        (a) stirring a mixture of a bacterial component, an oil, and a dispersion-aiding solvent to disperse the bacterial component in the mixture;

(b) evaporating off the dispersion-aiding solvent; and then;

(c) performing the following two-step emulsification process which comprises adding an aqueous solution containing a surfactant:

25        i) adding an aqueous solution containing a surfactant at a low concentration to the evaporated material, and stirring gently the mixture, thereby performing rough emulsification; and

ii) optionally, adjusting the concentration of the surfactant in the roughly emulsified solution, and stirring vigorously the mixture, thereby performing adequate emulsification in order to provide a desired particle diameter distribution.

5           17. The process for preparation of an oil-in-water emulsion of claim 16, wherein an amount of the surfactant in the aqueous solution containing the surfactant at a low concentration used in rough emulsification of the two-step emulsification process is 10% or less of the oil.

10           18. The process for preparation of an oil-in-water emulsion of claim 16 or 17, wherein the surfactant is Polysorbate 80 (Tween80).

          19. The process for preparation of an oil-in-water emulsion of any one of claims 16 to 18, wherein the bacterial component is a BCG-CWS or a CWS of *Nocardia rubra*.

15           20. The process for preparation of an oil-in-water emulsion of any one of claims 16 to 19, wherein the bacterial component is a BCG-CWS, and the oil is squalane.